

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1951

THÈSE 770

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice Georges MATHIEU

Né le 23 Mai 1923, à PARIS (11^{me})

Présentée et soutenue publiquement le

LA
RECHERCHE SYSTÉMATIQUE
DU FACTEUR Rh
EN OBSTÉTRIQUE

Président : M. LÉVY-SOLAL, Professeur de Clinique Obstétricale

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 23

1951

ANNEE 1951

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice Georges MATHIEU

Né le 23 Mai 1923, à PARIS (11^{me})

Présentée et soutenue publiquement le

LA

RECHERCHE SYSTÉMATIQUE

DU FACTEUR Rh

EN OBSTÉTRIQUE

Président : M. LÉVY-SOLAL, Professeur de Clinique Obstétricale

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 23

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.
Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCC.
	CADENAT.
Cliniques chirurgicales	MONDOR.
	QUÉNU.
	N...
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	FEVRE.
Clinique chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
	BÉNARD (H.).
Cliniques médicales	LAROCHE (Guy).
	LIAN.
	MOREAU.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
	LANTUÉJOUL.
Cliniques obstétricales	LÉVY-SOLAL.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (El.).

Clinique urologique	MM. FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DESOLLE.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutiques générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Rhumatologie	COSTE.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*),
HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
M^{lles} J. LÉVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE :

MM.		MM.	
Anatomie	N...	Pathologie chirurgicale	PADOVANI.
	DELMAS.		PATEL.
	N... ff DEBEYRE.		ROUX.
Anatomie pathologique	DELARUE.	Pathologie expér.	RUDLER.
	M ^{lle} GAUTHIER.		SICARD.
	VILLARS.		N.
Bactériologie	BONNET.	Pathologie médi-cale	MERKLEN.
	FASQUELLE.		BROUET.
	ETTORI.		CACHERA.
Biochimie médicale	SCHAPIRA.	Pathologie médi-cale	DECOURT.
			DREYFUS (Gilbert).
			FAUVERT.
Dermato-Syphil. ligraphie	DEGOS.	Pathologie médi-cale	GARCIN.
	COUJARD.		HAMBURGER.
	DESCLAUX.		KOURILSKY.
Histologie	DEBRAY.	Pédiatrie	LAMY.
	BOYER.		LENÈGRE.
	DEPARIS.		MARCHAL.
Hygiène	DÉROBERT.	Pharmacologie ..	MAURIC.
	PUECH.		SOULIÉ.
	DE SÈZE.		LAPLANE.
Neurochirurgie.	DIGONNET.	Physiologie	MARIE (Julien).
	MAYER.		CHEYMOL.
	SUREAU.		BARGETON.
Obstétrique	VARANGOT.	Thérapeutique	PARROT.
	OFFRET.		DJOURNO.
	AUBIN.		BARUK.
Oto-rhino-laryng.	BRUMPT, L. C.	Agr. ch. d'ens..	BROUET.
	FÈVRE.		COUVELAIRE, R.
	HUGIER.		
Pathologie chirurgicale	LÉGER.	Urologie	

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens :

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*)
HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*)
GATELIER (*Clinique chirurgicale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent :

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	AMELINE. MÉNEGAUX.	Clinique médicale	HAGUENAU. MOUQUIN.
Clinique médicale	BOULIN.	Clinique obstétri- cale	ECALLE. LACOMME.
		Clinique ophtal- mologique	RENARD.

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire adjoint M^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opi-
nions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.*

A MON PERE, A MA MERE

*Dont la vie toute entière est pour
moi le plus vivant exemple de
l'amour du travail et du sentiment
du devoir.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEVY-SOLAL

Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris
Gynécologue-Accoucheur de la Clinique Baudelocque
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre thèse. Qu'il
trouve ici l'expression de notre res-
pectueuse reconnaissance.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

MEMBRES DE NOTRE JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VERNE

Professeur de Biologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de respectueuse sympathie et de reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FUNCK-BRENTANO

Professeur de Clinique Gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Broca
Membre de l'Académie de Chirurgie
Commandeur de la Légion d'Honneur

Hommages respectueux.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS :

MM. LES PROFESSEURS ALAJOUANINE, DEGOS, ECALLE,
FUNCK-BRENTANO, HARVIER, LEMAITRE,
• LEVY-SOLAL, MOLLARET, MONDOR, SENEQUE,
A. SICARD

MM. LES DOCTEURS ANTONELLI, MARQUEZY, P. MORIN

A TOUS MES MAITRES
D'ENSEIGNEMENT THEORIQUE
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LA RECHERCHE SYSTÉMATIQUE DU FACTEUR Rh EN OBSTÉTRIQUE

INTRODUCTION

La pathologie du facteur Rh est maintenant connue dans ses grandes lignes et nul ne songe à contester l'importance de ce dernier aussi bien dans certains accidents de la transfusion que dans les divers accidents de la grossesse ou du nouveau-né ayant pour origine l'iso-immunisation de la femme enceinte. Devant la multiplicité des observations publiées, tant en France qu'à l'étranger, nous pouvions penser que le facteur Rh jouait un rôle de premier plan en obstétrique surtout si l'on songeait un instant qu'une transfusion ou même une hétéro-hémothérapie minime pouvait être le stade initial de l'immunisation de la future mère. Ainsi tout naturellement s'est posée la question de la recherche systématique du facteur Rhésus chez les futures accouchées au même titre que le B.W. ou la radioscopie systématique ; c'est ce que nous avons tenté de réaliser dans le service de M. le Professeur LÉVY-SOLAL à la Clinique BAUDELOCQUE.

Dans ce but, nous avons, en l'espace d'un an, recherché le facteur Rh de plus de 2.000 femmes prises au hasard à la consultation prénatale de la maternité et nous avons suivi régulièrement l'évolution de leur grossesse, tant par le laboratoire que par la clinique.

Nous nous proposons, dans cet ouvrage, après avoir montré l'intérêt théorique de ce dépistage systématique, de schématiser son organisation dans une grande mater-

nité et d'examiner les résultats que nous avons obtenus. Cependant, il nous semble utile, afin de mieux suivre l'enchaînement des différentes recherches que nous serons appelé à exposer, de situer tout d'abord le facteur Rh dans le cadre des groupes sanguins et d'étudier son hérédité et ses principaux sous-groupes.

Mais avant d'aborder les grandes lignes de ce travail, nous voulons rendre un sincère hommage de reconnaissance à ceux qui l'ont rendu possible ; et tout d'abord au Professeur LÉVY-SOLAL qui, en nous recevant dans son service nous a ouvert un vaste champ d'investigations. Nous associons à cet hommage le Docteur MOULLEC qui, dans son laboratoire du Centre National de la Transfusion Sanguine, a bien voulu guider nos premiers pas dans cette discipline nouvelle pour nous et nous faire bénéficier de son expérience. Nos vifs remerciements également au Docteur Th. BOREAU dont la bienveillante érudition nous a guidé dans notre travail. Nous remercions aussi M^{me} INGRAND qui, dans son laboratoire du Centre Régional de la Transfusion Sanguine, à l'Hôpital Saint-Antoine, a bien voulu faire contrôler certains de nos examens et procéder à des recherches dépassant nos possibilités techniques.

CHAPITRE PREMIER

LE FACTEUR Rh DANS LE CADRE DES GROUPES SANGUINS

Les groupes sanguins comprennent aujourd'hui de nombreux systèmes et dans chacun d'eux nous trouvons un ou plusieurs agglutinogènes particuliers à ce système.

Ces agglutinogènes siégeant sur les globules rouges, obéissent à la classique définition de l'antigène (1) dont la présence ou l'absence chez un sujet conditionne l'existence ou l'apparition d'anticorps chez ce même sujet. Schématiquement, c'est le couple ANTIGÈNES-ANTICORPS qui, nous le verrons, se retrouve à la base de chacun des systèmes de groupes sanguins actuellement connus.

Mais les agglutinines ou anticorps, substances de nature globulinique, se trouvant dans le sérum (quand elles existent), se classent en 2 catégories : les agglutinines *naturelles ou régulières* qui existent normalement dans le sérum d'un individu en dehors de toute espèce d'immunisation, par opposition aux agglutinines *immunes ou irrégulières* qui apparaissent dans un organisme à la suite de son immunisation par l'antigène correspondant.

Cette différence fondamentale nous permet d'opposer dès maintenant le système A.B.O. à tous les autres systèmes.

(1) « Substance capable de provoquer l'apparition d'anticorps spécifiques quand elle est introduite dans un organisme qui ne la contient pas ».

I. — SYSTEME A.B.O.

Schématiquement le système des quatre groupes de LANDSTEINER comprend deux agglutinogènes A et B, et deux agglutinines naturelles α et β , ou mieux anti-A et anti-B.

Ainsi avec les deux agglutinogènes A et B nous obtenons quatre possibilités :

- Groupe A si l'agglutinogène A est seul.
- Groupe B si l'agglutinogène B est seul.
- Groupe AB si les deux agglutinogènes A et B sont présents.
- Groupe O si les deux agglutinogènes A et B sont absents.

Quant aux agglutinines, elles obéissent à la règle de LANDSTEINER : « Dans un même sang, l'agglutinine capable d'agir sur l'agglutinogène présent dans les globules est toujours absente du plasma. Au contraire, il existe toujours dans le plasma l'agglutinine capable d'agir sur celui des agglutinogènes qui n'est pas contenu dans les globules ».

Ainsi :

- dans le sérum du sang A se trouve l'agglutinine anti-B ou β ;
- dans le sérum du sang B se trouve l'agglutinine anti-A ou α ;
- dans le sérum du sang O se trouvent les agglutinines anti-A et anti-B ou α et β ;
- dans le sérum du sang AB ne se trouve aucune de ces deux agglutinines.

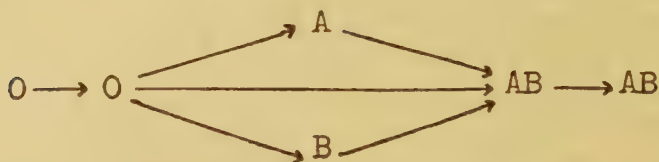
Nous pouvons résumer ces notions capitales pour la bonne compréhension du système A.B.O. dans un tableau que nous compléterons facilement en nous souvenant que les agglutinines sont des substances vulnérantes par rapport aux agglutinogènes qui sont les substances vulnérables.

	<i>Agglutino- gènes</i> (globules r.)	<i>Aggluti- nines</i> (sérum)	<i>Sérum ag- glutinant les globules r. de ce groupe</i>	<i>Le sérum de ce groupe aggluti- ne les globules r. porteurs de l'agglutinogène:</i>
GROUPE A	A-	Anti-B (β)	Anti-A (α) sujets des groupes B et O	B AB
GROUPE B	B	Anti-A (α)	Anti-B (β) groupes A O	A AB
GROUPE AB	A et B	AUCUNE	Anti-A et Anti-B (α et β) sujets des groupes A B O	AUCUN
GROUPE O	Ni A - Ni B	Anti-A et Anti-B (α et β)	AUCUN	A B AB

TABEAU 1

Un simple examen de ce tableau nous permet d'en déduire instantanément les incompatibilités transfusion-

nelles de ce système qu'il est maintenant classique de schématiser ainsi :



Génétique des groupes sanguins A.B.O.

Dans ce système, l'expérience a montré que *les agglutinogènes A et B sont transmis comme deux caractères mendéliens dominants* et BERNSTEIN, dès 1924, eu le mérite de proposer une théorie en accord avec les données statistiques. D'après celui-ci la transmission héréditaire des groupes A.B.O. se fait par l'intermédiaire de 3 gènes allélomorphes ⁽¹⁾ A, B et R, ce dernier gène étant le support du *caractère récessif* O. On peut donc distinguer 6 génotypes différents pour les 4 phénotypes de ce système :

Phénotypes	Génotypes correspondants
A	AR ou AA
B	BR ou BB
O	RR
AB	AB

Malheureusement il n'existe actuellement aucune méthode sérologique pour déceler le génotype d'un individu et par suite nous ne pouvons toujours connaître d'une façon certaine le groupe d'un enfant à venir. Ainsi si les parents sont tous deux du groupe O l'enfant sera

(1) Gène : unité théorique transmettant un caractère héréditaire donné.
Gènes allélomorphes : gènes ayant la même fonction, mais une action différente.

obligatoirement du groupe O. Mais, si l'un des parents est du groupe O, tandis que l'autre est du groupe A, nous voyons immédiatement, en nous reportant au tableau ci-dessus, que l'enfant peut alors être, soit du groupe O, soit du groupe A, selon que le génotype du parent possédant le groupe A est homozygote (AA), ou hétérozygote (AR). Nous allons schématiser ces diverses possibilités en montrant le génotype et le pourcentage des descendants de chaque groupe :

		MÈRE O	
PÈRE O		R	R
	R	RR	RR
	R	RR	RR
Enfants		100 % O	

		MÈRE O	
PÈRE A		R	R
	R	RR	RR
	A	AR	AR
Enfants		50 % A 50 % O	

		MÈRE O	
PÈRE A		R	R
	A	AR	AR
	A	AR	AR
Enfants		100 % A	

La question devient maintenant un peu plus complexe du fait de la découverte de nombreux sous-groupes dans le système A.B.O. (notamment A₁, A₂, A₃, etc...), mais le schéma que nous avons exposé reste néanmoins valable.

II. — SYSTEMES MN et P

Découverts par LANDSTEINER et LEVINE en 1928, ces deux systèmes, d'importance transfusionnelle très minime, ont pour caractère commun de ne pas posséder d'anticorps naturels. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on a pu mettre en évidence des agglutinines irrégulières ou immunes dans le sérum du sang de quelques rares sujets.

III. — LE SYSTEME DES GROUPES Rh

Si le premier antigène Rh fut découvert en 1937, ce n'est que trois ans plus tard, en 1940, que LANDSTEINER et WIENER décrivirent le système antigènes-agglutinines Rh. Ces auteurs montrèrent que les globules rouges de 85 % des Européens contiennent une substance antigénique, la substance « Rh » qui entraîne l'agglutination de ces globules rouges par certains sérums humains et animaux. Les sujets possédant cet antigène sont par suite « Rh + », tandis que les 15 % dont les globules rouges ne sont pas agglutinés (parce que dépourvus de l'antigène Rh), sont « Rh — ». L'expérience initiale fut faite avec un sérum de lapin à qui l'on avait injecté des hématies de singe Rhésus (d'où le nom donné à l'antigène), mais certains sérums humains provenant d'individus immunisés, soit par transfusion, soit par grossesse, ont provoqué de semblables agglutinations. Ainsi, fait capital, *l'organisme humain qui ne possède pas dans son sérum, à l'état normal, d'agglutinines naturelles anti-Rh, peut fabriquer, après une stimulation appropriée, des agglutinines immunes anti-Rh.*

Nous retrouvons ici le couple ANTIGÈNE-ANTICORPS, dont nous avons déjà parlé, et sur lequel s'appuie entre autre la théorie de la vaccination. Mais de même que l'organisme ne développe pas toujours un anticorps spécifique en réponse à un antigène microbien injecté, l'expérience a montré qu'une mère Rh —, portant un fœtus Rh +, ne fabriquait pas fatalement des agglutinines anti-Rh dans son sérum.

Sous-groupes du système Rh

Après la découverte de l'antigène Rh standard ou Rho ou D, dans 85 % des sangs européens, on a mis en évidence d'autres antigènes, dont les principaux sont :

- Rh' présent dans 70 % des sangs,
- Rh" présent dans 30 % des sangs.

Actuellement on distingue quatre antigènes principaux dans le système Rh, que nous désignerons par les deux nomenclatures en usage actuellement : celle de WIENER, et celle de FISCHER-RACE.

Ce sont :

— D	Rho
— C	Rh'
— E	Rh"
— c	Hr'

Suivant que l'agglutination a lieu ou non avec les anti-sérums correspondants, nous pouvons classer les individus en deux groupes : Rh + ou Rh —, mais aussi en déduire l'antigène responsable et le phénotype.

Nous résumons les diverses possibilités en un tableau modifié d'après WIENER avec fréquences observées d'après BESSIS et GORIUS (Tableau II).

Ce tableau nous apporte plusieurs enseignements :

1° Dans les différents groupes Rh, toutes les combinaisons sont possibles chez un même individu.

2° Il convient de ne pas transfuser un sujet Rh — avec n'importe lequel des donneurs Rh —, mais seulement avec un donneur Rh — qui n'agglutine pas avec les trois anti-sérums anti-D, anti-C et anti-E, c'est-à-dire ne possédant aucun agglutinogène susceptible d'entraîner l'apparition d'agglutinines chez le receveur.

3° De même il serait insuffisant dans un dépistage de ne grouper nos sujets qu'avec un seul anti-sérum. Nous risquerions, en employant par exemple un mélange de sérums anti-D et anti-C, d'étiqueter Rh + un sujet qui est en réalité Rh', c'est-à-dire Rh —, sous-groupe que nous aurions identifié facilement en employant deux anti-sérums.

ANTI-SERUMS			AGGLUTINOGENES		PHENOTYPES		FRE- QUENCE
Rho D	Rh' C	Rh'' E	(Wiener)	(Fisher)	(W.)	(F.)	
+	—	—	Rho	D	Rho	ccDee	3.0
+	+	—	Rho et Rh'	D et C	Rh ₁	C Dee	55.6
+	—	+	Rho et Rh''	D et E	Rh ₂	ccD E	12.7
+	+	+	Rho et Rh' et Rh''	D et C et E	Rh ₁ - Rh ₂	CDE	12.0

Rh +

—	+	—	rh'	C	rh'	Cddee	0.8
—	—	+	rh''	E	fh''	ccdd E	0.5
—	+	+	rh' et rh''	C et E	rh' - rh''	C dd E	0.0
—	—	—	—	—	rh	ccdde	15.4

• Rh —

TABLEAU II

Hérédité du facteur Rho

WIENER, s'appuyant sur les statistiques, a supposé que le facteur Rho était transmis par *un gène dominant R*, son absence étant représentée par *r*. Nous avons ainsi 3 génotypes possibles :

- Rr correspondant au phénotype Rh +
- RR correspondant au phénotype Rh +
- rr correspondant au phénotype Rh —

Ainsi, d'après les lois mendéliennes, des parents Rh — auront obligatoirement des enfants Rh — ; alors que deux parents Rh + ne donneront pas toujours naissance à des enfants Rh + ; en effet, si les deux parents sont Rh + hétérozygotes (Rr) :

- 25 % des enfants sont Rh + homozygotes (RR)
- 50 % sont Rh + hétérozygotes (Rr)
- 25 % sont Rh —

Mais le cas qui nous intéresse le plus pour notre étude est celui d'un couple dont la femme serait Rh — et l'homme Rh + ; nous voyons, en effet, immédiatement que c'est le génotype du père qui conditionne le groupe Rh des enfants : selon que le père est (RR) ou (Rr), les possibilités sont les suivantes :

		MÈRE	
		r	r
PÈRE	R	Rr	Rr
	r	Rr	Rr

		MÈRE	
		r	r
PÈRE	R	Rr	Rr
	r	rr	rr

100 % enfants Rh+ (Rr)	50 % enfants Rh+ (Rr)
	50 % — Rh —

Si ce couple a déjà des enfants et que l'un d'entre eux est reconnu Rh —, l'on en déduit le génotype (hétérozygote) du père, mais si cet enfant apparaît Rh +, ou si le couple n'a pas d'enfant, la recherche du génotype paternel s'avère plus difficile et il nous faut recourir au sérum anti-Hr. L'on a trouvé, en effet, que la majorité des sangs Rh — possédaient un antigène qui, par ses relations réciproques apparentes avec le facteur Rh, fut désigné sous le nom de Hr. On désigne actuellement par Hro, Hr', Hr'', les différents antigènes mis en évidence dans cette série. Disons tout de suite que ces antigènes ont une importance transfusionnelle moindre et qu'ils déterminent plus rarement des accidents d'iso-immunisation. Leur intérêt majeur réside dans la différenciation entre l'homo et l'hétérozygotisme de certains sujets Rh +.

Transmission de Rh' et Rh''

La transmission du groupe Rh est indépendante du groupe sanguin et du sexe, mais l'observation montre que les caractères Rh se transmettent *en bloc* et non séparément comme s'ils se trouvaient sur plusieurs chromosomes (ainsi Rh₁ et Rh₂ se retrouvent identiques dans leur descendance et il n'y a pas dissociation des agglutinogènes composant ces groupes).

WIENER veut que le caractère Rh₁ soit transmis *par un seul gène* qui conditionne à la fois l'apparition de Rho et Rh' (agglutinogènes composant le groupe Rh₁) ; sa théorie envisage donc une série de 8 gènes allélomorphes :

— R ₁	transmettant	Rh ₁
— R ₂	—	Rh ₂
— Ro	—	Rho
— r'	—	rh'
— r''	—	rh''
— r	—	rh
— Ry	—	rh' rh''
— Rz	—	Rh ₁ Rh ₂

Pour cet auteur le caractère Rh n'aurait qu'un seul locus (1) sur le chromosome et celui-ci serait occupé par un des huit gènes alléomorphes ci-dessus.

Après la découverte par LÉVINE en 1941 d'un premier sérum anti-Hr, puis d'un second en 1943 par RACE et TAYLOR, FISHER a établi une théorie selon laquelle les gènes destinés à transmettre le caractère Rh, occupaient des loci très rapprochés sur le chromosome. Cette transmission, pour FISHER, se fait *par 3 gènes différents* : D, C, E; ou leurs alléomorphes respectifs d, c, e, qui pourront donner entre eux toutes les combinaisons possibles.

Selon les nomenclatures de WIENER ou de FISHER, nous écrirons ainsi les différents gènes possibles :

FISHER	WIENER
Cde	R'
cdE	R''
cDe	Ro
CDe	R ₁
cDE	R ₂
CDE	Rz
CdE	Ry
cde	r

(1) Locus : emplacement sur le chromosome d'un gène déterminé.

GENOTYPES		FRE- QUENCE	GENOTYPES		FRE- QUENCE
Wiener	Fisher		Wiener	Fisher	
R_1R''	$\frac{CDe}{cdE}$	1,48	R_1R_1	$\frac{CDe}{CDe}$	19,02
R_2R'	$\frac{cDE}{Cde}$	0,21	$R''R''$	$\frac{cdE}{cdE}$	0,03
$RoRy$	$\frac{cDe}{CdE}$	—	Ryr	$\frac{Cde}{cde}$	—
Rzr	$\frac{CDE}{cde}$	0,10	$R''Ry$	$\frac{cdE}{CdE}$	—
$R''Rz$	$\frac{cdE}{CDE}$	0,01	RyR'	$\frac{CdE}{Cde}$	—
R_2Ry	$\frac{cDE}{CdE}$	—	$RyRy$	$\frac{CdE}{CdE}$	—
R_1R_2	$\frac{CDe}{cDE}$	11,16	R_2r	$\frac{cDE}{cde}$	9,70
$RoRz$	$\frac{cDe}{CDE}$	0,01	RoR''	$\frac{cDe}{cdE}$	0,10
R_2Rz	$\frac{cDE}{CDE}$	0,03	R_2R''	$\frac{cDE}{cdE}$	0,44
$R'Rz$	$\frac{Cde}{CDE}$	0,002	RoR_2	$\frac{cDe}{cDE}$	0,78
R_1Ry	$\frac{CDe}{CdE}$	—	R_2R_2	$\frac{cDE}{cDE}$	1,64
$RzRy$	$\frac{CDE}{CdE}$	—	$R'r$	$\frac{Cde}{cde}$	0,65
R_1Rz	$\frac{CDe}{CDe}$	0,11	$R'R'$	$\frac{Cde}{Cde}$	0,01
$RzRz$	$\frac{CDE}{CDE}$	0,0002	Ror	$\frac{cDe}{cde}$	2,31
R_1r	$\frac{CDe}{cde}$	33,06	$RoRo$	$\frac{cDe}{cDe}$	0,09
RoR'	$\frac{CDe}{Cde}$	0,05	$R''r$	$\frac{cdE}{cde}$	1,23
R_1Ro	$\frac{CDe}{cDe}$	2,66	$R'R''$	$\frac{Cde}{cdE}$	0,03
R_1R'	$\frac{Cde}{Cde}$	0,71	rr	$\frac{cde}{cde}$	14,36

TABLEAU III

Mais chacun de ces gènes ne représente que l'apport chromosomique d'un seul gamète. Le génotype d'un individu comprendra un apport chromosomique double et nous obtenons ainsi 36 combinaisons possibles de génotype. Nous les résumons dans le tableau ci-contre et pour chacun des génotypes nous donnerons leur fréquence en Angleterre (d'après RACE et MOURANT et leurs collaborateurs).

Nous verrons plus loin l'importance de ce tableau dans l'identification d'un génotype.

CHAPITRE II

INTERET DE LA RECHERCHE SYSTEMATIQUE DU FACTEUR Rh L'ISO-IMMUNISATION Rh EN OBSTETRIQUE

Le groupage Rh systématique a un double intérêt en obstétrique :

I. — INTERET TRANSFUSIONNEL.

II. — DEPISTAGE DES ACCIDENTS DUS A L'ISO-IMMUNISATION.

L'intérêt transfusionnel est évident car, sans même envisager les cas où une intervention chirurgicale d'urgence s'impose lors d'un accouchement dystocique, une hémorragie imprévisible peut toujours venir compliquer, soit le travail, soit la période de la délivrance, soit enfin les suites de couches, et nécessiter une réparation d'urgence au moyen d'une transfusion. Quand le groupe Rh de la femme est connu, il n'y a ainsi pas de perte de temps à redouter, et la femme est transfusée en iso-groupe Rh, ce qui évite une immunisation possible. En cas de groupe Rh inconnu, certains auteurs ont conseillé la transfusion avec du sang Rh —, mais cela n'est pas toujours possible du fait de la rareté des donneurs Rh — et, en outre, tous les donneurs Rh — ne peuvent être utilisés du fait de la possibilité de sous-groupes incompatibles (cf. tableau II). Quant à transfuser, à l'heure actuelle, avec un sang de groupe Rh inconnu, une femme non ménauposée de groupe Rh in-

connu, aucun médecin ne peut y songer en conscience. Les conséquences, outre le choc transfusionnel chez la femme, peuvent en être trop grandes sur la vie des futurs enfants: c'est ce que nous allons maintenant envisager.

MECANISME DE L'ISO-IMMUNISATION RH EN OBSTETRIQUE

L'iso-immunisation Rh en obstétrique représente un des aspects de la réaction générale ANTIGÈNES-ANTICORPS que nous avons déjà entrevue. Schématiquement, nous pouvons la résumer ainsi : une femme Rh - qui porte une succession d'enfants Rh + (donc de père Rh -) peut s'immuniser, peu à peu, au facteur Rh qui se trouve dans les hématies du fœtus, mais qui manque dans son propre sang ; elle fabrique alors un anticorps anti-Rh que l'on peut identifier dans son sérum par son pouvoir d'agglutiner les globules rouges des personnes Rh -. Le plus souvent, c'est un anticorps anti-D que l'on retrouve (96 %), mais parfois aussi anti-C (2 %), anti-E (0,5 %), anti-c (0,5 %), et même d'autres anticorps sont mis en cause. L'anticorps, une fois produit, passe au travers du placenta et endommage le sang du fœtus, entraînant l'ictère et l'anémie parfois accompagnés d'anasarque (1).

Cette iso-immunisation se retrouve, beaucoup plus rarement il est vrai, avec les antigènes du système A.B.O. et l'on a pu mettre en évidence dans le sérum maternel des agglutinines anti-A et même anti-B, de titre anormalement élevé, dans certains cas exceptionnels. WIENER pense que l'ictère précoce bénin serait la traduction clinique d'une telle réaction et nous trouvons cette idée

(1) Soulignons dès maintenant que transfusion et auto-hémothérapie peuvent aussi immuniser la mère si elle lui apporte le même antigène que celui de son futur enfant.

assez séduisante si nous admettons la possibilité d'un véritable ictère hémolytique lorsque les taux d'anti-A ou d'anti-B sont très augmentés. Ces cas d'immunisation par les facteurs A ou B sont maintenant contrôlables par diverses techniques et plus simplement depuis que l'on a constaté que l'optimum thermique de l'agglutinine anti-A naturelle qui se trouve entre 4° et 15° passe dans ces cas entre 37° et 40°, du fait du contact avec l'antigène spécifique. (Rappelons à ce propos que l'optimum thermique de l'agglutinine anti-Rh est de 37°). Certains auteurs pensent actuellement que ces anticorps anti-A et anti-B dangereux seraient de véritables anticorps immuns incomplets anti-A et anti-B.

De même en pathologie animale, l'ictère grave des muletons nouveaux-nés serait la conséquence de l'hétéro-immunisation de la mère par son fœtus ; c'est l'action sur celui-ci des anti-corps anti-mulet de la mère jument qui déterminerait la maladie (CAROLI et BESSIS).

Qu'il s'agisse d'iso-immunisation ou d'hétéro-immunisation, nous pouvons distinguer plusieurs stades dans la genèse des accidents possibles :

- 1° Passage de l'antigène fœtal dans la circulation maternelle.
- 2° Elaboration de l'anticorps spécifique.
- 3° Passage de cet anticorps dans la circulation fœtale.
- 4° Eclosion des accidents.

Connaissant le mécanisme de l'iso-immunisation et sachant d'autre part que 13,5 % des couples sont incompatibles au point de vue Rh, il était possible théoriquement de redouter un nombre élevé d'accidents. Or, en pratique, rares sont les femmes Rh - (3 à 5 % selon les auteurs) qui fabriquent des anticorps anti-Rh à l'occasion d'une grossesse hétéro-spécifique.

Pourquoi une femme sur 25 environ est-elle capable de s'immuniser avec un mari Rh + ?

Nous touchons ici le plus complexe des problèmes qu'a pu poser le facteur Rh et aucun chercheur ne l'a encore résolu.

CONDITIONS D'APPARITION DE L'ISO-IMMUNISATION

Il faut d'abord que le fœtus apporte dans le sang maternel des *antigènes* dont celui-ci est dépourvu (ou que ceux-ci aient été apportés par une transfusion antérieure).

Ensuite, il importe que l'organisme subisse *plusieurs* apports d'antigènes. En effet, expérimentalement, il faut un « contact préparant » avec un antigène donné, avant que l'organisme réponde par la production d'anticorps à un nouveau contact du même antigène. *C'est pourquoi, en règle générale, les accidents n'apparaissent jamais lors de la première grossesse, et leur gravité augmente à chaque grossesse.* Quand des accidents surviennent lors de la première grossesse, il faut rechercher une transfusion antérieure ou un traitement par hétéro-hémothérapie qui aurait alors joué le rôle « d'injection préparante ».

Enfin, pour tenter d'expliquer plus particulièrement la formation ou non d'anticorps, nous envisagerons 3 autres facteurs :

Facteur génétique : WIENER a suggéré la possibilité d'une aptitude héréditaire à former des anticorps, aptitude qui serait transmise par un couple de gènes indépendants du gène Rh. Soit K et k ces deux gènes : Les femmes homozygotes KK s'immuniseraient plus facilement et plus vite que les Kk. Les femmes kk ne pourraient pas s'immuniser.

La puissance antigénique de l'antigène pourrait intervenir car l'on sait que tous les antigènes n'ont pas une

action aussi intense. Ainsi Rho est le plus antigénique de tous les antigènes Rh et en outre tous les antigènes Rho n'ont pas la même puissance et n'entraînent pas la formation d'agglutinines de même titre.

Compatibilité A.B.O. : LÉVINE a montré que la maladie hémolytique du nouveau-né, due à l'antagonisme Rh, est fréquente dans les mariages où il y a en même temps une compatibilité A.B.O. C'est cette idée qui est à la base de la théorie de WIENER sur la compétition des antigènes (1). Cet auteur pense que si une femme O Rh — porte un fœtus A Rh + (donc d'un mari Rh +) elle ne fera pas un anti-Rh seulement, mais d'abord un anti-A, puis un anti-Rh (A étant plus fort antigène que Rh). Une mère a donc plus de chance à se sensibiliser à Rh si son enfant est d'un groupe A.B.A. compatible avec le sien.

Signalons, en outre, que WIENER pense que les anticorps bloquants traversent le placenta plus facilement que les agglutinines. Car les anticorps bloquants ou glutinines pour WIENER (dont nous parlerons ultérieurement), sont composés de molécules plus petites que les agglutinines (anticorps bivalents).

LES ACCIDENTS DUS A L'ISO-IMMUNISATION DE LA MERE

L'iso-immunisation n'a en général pas d'action sur la santé de la mère et ce n'est que sous l'influence de transfusions répétées de sang incompatible (sang Rh + chez une femme Rh —) que sa vie pourrait être en danger. Dans ce cas même, tout se résume souvent à un choc

(1) Les actions antigéniques de deux substances peuvent, d'après Wiener, interférer dans le sens de l'affaiblissement de l'une par l'autre et donc modifier considérablement la production des anticorps respectifs.

transfusionnel plus ou moins intense, selon la quantité de sang injecté et le nombre des transfusions.

Par contre, l'iso-immunisation de la mère compromet souvent gravement le fœtus ou le nouveau-né.

OTTENBERG, dès 1923, avait d'ailleurs suggéré que la maladie hémolytique était le résultat d'une immunisation de la mère par le fœtus. Mais c'est LÉVINE qui, en 1941, montra les rapports qui lient le système Rh et la MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ. Depuis cette époque, l'iso-immunisation de la mère est rendue responsable de la classique triade :

ANASARQUE FŒTO-PLACENTAIRE.

ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE.

ICTÈRE GRAVE DU NOUVEAU-NÉ.

Ainsi, si le mécanisme de passage des anticorps chez le fœtus n'est pas encore éclairé, ceux-ci déterminent cependant dans l'organisme fœtal un triple désordre :

- a) *Désordre sanguin* : anémie et ictère hémolytique contre lesquels réagissent les organes hémopoïétiques en libérant dans la circulation des éléments immatures : les ÉRYTHROBLASTES.
- b) *Désordre viscéral* : hépatomégalie et splénomégalie.
- c) *Désordre nerveux* qui laisse souvent des séquelles motrices et psychiques.

L'étiologie d'un certain nombre d'autres états pathologiques (anémie plus tardive, anémie spontanément curable) ou d'autres accidents (accouchement de morts-nés, de prématurés, fausses-couches) ayant été précisée, la

triade classique est maintenant largement dépassée, et selon les cas, l'iso-immunisation de la mère entraînera :

- ENFANTS BIEN PORTANTS.
- ANÉMIE HÉMOLYTIQUE.
- ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE.
- ICTÈRE GRAVE.
- MORTS-NÉS.
- FAUSSES-COUCHES.

A. — ENFANTS BIEN PORTANTS.

Bien que la mère soit iso-immunisée, on ne trouve chez certains enfants aucun trouble (pas d'ictère précoce, ni secondaire ; pas d'anémie, ni même de pâleur). Ces enfants sont généralement le fruit de la première grossesse, beaucoup plus rarement de la seconde, et pour ainsi dire jamais de la troisième. En outre, quand le père est hétérozygote, il y a possibilité d'avoir des enfants indemnes au milieu d'une série d'enfants atteints (Observations N^{os} 3-5).

B. — ANÉMIE HEMOLYTIQUE.

Nous pouvons rencontrer soit l'anémie hémolytique aiguë type « Ecklin », soit l'anémie hémolytique tardive ou chronique du nourrisson.

1° L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AIGUË TYPE ECKLIN comprend elle-même deux formes :

- a) *L'anémie aiguë curable* décrite par LELONG et JOSEPH, c'est-à-dire la forme anictérique dont l'histoire se résume à une pâleur avec une grande anémie et une certaine érythroblastose. Foie et rate sont normaux ou peu hypertrophiés.

- b) *La forme ictérique* avec ictère précoce (1^{er} ou 2^{me} jour) d'intensité moyenne, sans signes nerveux ni hémorragiques, qui disparaît en 6 à 8 jours et fait place alors à une teinte très pâle des téguments.

2° L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE TARDIVE OU CHRONIQUE DU NOURRISSON survient du 15^{me} au 20^{me} jour et son diagnostic se fait uniquement au laboratoire, mis à part le fait qu'elle ne réagit pas à la thérapeutique habituelle (extrait de foie et fer).

WIENER met en cause dans cette forme de la maladie hémolytique les agglutinines du lait qui, pour lui, ne seraient pas détruites par les sucs digestifs du nouveau-né ; d'ailleurs WINTERBSKY et ses collaborateurs avaient insisté dès 1941 sur la présence d'anticorps dans le lait des femmes iso-immunisées. Aussi est-il de règle, sinon de supprimer l'allaitement, du moins de faire bouillir le lait des femmes dont le sérum contient des anticorps, avant de le donner à leur enfant.

Le pronostic de ces formes est en général bon, la guérison se faisant en 1 à 2 mois (Observation N° 8).

C. - - ANÉMIE ERYTHROBLASTIQUE ou ANÉMIE GRAVE DU NOUVEAU-NÉ.

Un ictère d'allure clinique bénigne apparaît au bout de quelques jours, puis s'installe une pâleur progressive. L'anémie devient extrême (1.000.000 de G.R.), l'érythroblastose est marquée (15-20.000 par mm³). Sans traitement, cette anémie entraînerait la mort du nouveau-né.

Il s'agit donc ici d'une anémie grave sans ictère grave avec, ou non, érythroblastose notable. Dans ces formes, ce n'est pas tant l'existence ou non d'un ictère grave ou d'une érythroblastose qui compte, mais la gravité de l'allure clinique. (Observation N° 4).

D. — ICTERE GRAVE.

La principale forme clinique en est la maladie de PFANNENSTIEL. C'est un ictère précoce apparaissant quelques heures après l'accouchement et qui fonce rapidement. Au début on ne note pas d'anémie, mais déjà une érythroblastose très marquée. Les jours suivants l'ictère devient orangé, flamboyant, puis verdâtre. L'anémie apparaît alors et la mort survient du 2^{me} au 9^{me} jour. Pendant cette période peuvent apparaître des signes nerveux (diminution du réflexe de Moro, irrégularité de la respiration, faiblesse du cri) et des signes hématologiques (purpuras fétéchiés, hémorragie méningée, hématomèse) et très fréquemment des œdèmes ; en outre, le foie est énorme. On peut trouver de l'urobiline, des pigments biliaires, et les selles sont hypercolorées. De tels cas, nécessitent, comme pour l'anémie grave, l'exsanguino-transfusion de toute urgence (Observations N^{os} 1, 7).

E. — MORTS-NÉS.

Nous rangeons dans ce chapitre, les enfants nés à partir du 6^{me} mois, qu'ils soient morts-nés et macérés, ou bien qu'ils aient vécu quelques heures. La forme la plus typique de l'iso-immunisation est réalisée par l'ANASARQUE FŒTO-PLACENTAIRE ou maladie de SCHRIDDE. Ces enfants présentent un œdème monstrueux infiltrant tous les téguments et envahissant les séreuses. Cet œdème permet le diagnostic pendant la grossesse au moyen de la radiographie. En effet, dans de tels cas, on trouve un halo autour de l'image du corps, particulièrement net autour du crâne du fœtus, et dû à l'œdème. En outre, la position des membres du fœtus « *en boudha* ou *en grenouille* » est un très bon signe, car elle témoigne d'une énorme masse abdominale. Le poids de ces enfants, à la naissance, est plus élevé que le voudrait l'âge de la ges-

tation. Le placenta est monstrueux et son poids peut atteindre 1.500 à 2.000 gr. Foie et rate sont considérablement hypertrophiés et l'érythroblastose sanguine est constante. (Observation N° 2).

F. — FAUSSES-COUCHES (gestations interrompues avant le 6^{me} mois).

L'observation montre que les fausses-couches ayant lieu avant le 3^{me} mois relèvent très rarement de l'iso-immunisation. En outre, les fausses-couches dues à l'iso-immunisation ne surviennent pour ainsi dire jamais lors d'une première, ni même d'une seconde grossesse, mais en général après un enfant bien portant, puis d'autres atteints d'ictère de gravité progressivement croissante. (Observations N°s 6, 5).

G. — ICTERE NUCLEAIRE.

Nous ne saurions passer sous silence dans ce chapitre, la redoutable complication qu'il représente dans la maladie hémolytique. Anatomiquement, il se manifeste par la coloration jaune des noyaux gris centraux et cliniquement par des troubles nerveux graves dont les plus typiques sont extériorisés par un opisthotonos net avec brusque somnolence, des crises convulsives, du nystagmus, etc... L'ictère nucléaire est en lui-même une cause fréquente de mort et les nouveaux-nés qui en réchappent gardent souvent, à titre de séquelles, des lésions nerveuses de tous ordres, tant physiques que mentales.

L'intérêt pour l'accoucheur de la recherche systématique du facteur Rh s'explique donc par la multiplicité des aspects cliniques que peut entraîner l'iso-immunisation de la mère. Il nous est ainsi possible, soit de préciser l'étiolo-

logie de certains accouchements prématurés, de certaines fausses-couches, d'un mort-né ; soit de prévoir les accidents du nouveau-né, rentrant dans le cadre de la maladie hémolytique.

Malheureusement le seul intérêt thérapeutique à l'heure actuelle est de pouvoir envisager la possibilité de l'exsanguino-transfusion dans certains cas et de ne pas perdre un temps précieux à la naissance d'un enfant atteint. Tous les autres traitements en effet (uroformine, salicylate de soude, anti-histaminiques, progestérone, vaccins non spécifiques, haptènes Rh) n'ont jusqu'à présent apporté aucun résultat satisfaisant, et l'exsanguino-transfusion pratiquée dès la naissance, par la veine ombilicale, est notre seule ressource thérapeutique en cas d'immunisation grave. (Observations N^{os} 1, 4, 7).

CHAPITRE III

ORGANISATION PRATIQUE DE LA RECHERCHE DU FACTEUR Rh EXAMENS DE LABORATOIRE

Voici l'organisation que nous avons adoptée à la clinique BEAUDELOCQUE. Nous allons voir qu'elle nécessite, dans une grande maternité, une étroite coordination de tous les services (consultations, salle de travail, suite de couches, etc...) avec le laboratoire.

1° Toutes les consultantes furent minutieusement interrogées et en particulier sur les points suivants :

- HETERO-HEMOTHERAPIE.
- TRANSFUSION.
- FAUSSE-COUCHE.
- ACCOUCHEMENT DE PREMATURE.
- ACCOUCHEMENT DE MORT-NE.
- ICTERE DE LEURS ENFANTS A LA NAISSANCE OU DANS LES JOURS SUIVANT IMMEDIATEMENT LA NAISSANCE.

2° Toutes les femmes, sans distinction, furent groupées à la consultation prénatale dès le troisième mois (Rh et Groupe Sanguin).

3° Les femmes Rh +, après examen de leur dossier, furent écartées de notre surveillance, exceptées celles dont les antécédents obstétricaux nous avaient révélé des accidents plus ou moins typiques de l'iso-immunisation.

4° Les maris des femmes Rh - furent convoqués et groupés eux aussi au point de vue Rh et Groupes Sanguins.

5° Les couples Rh —, après examen de leur dossier, furent écartés.

6° Chez les femmes Rh — dont le mari était Rh +, nous avons systématiquement recherché les agglutinines tous les 15 jours, à partir du 6^{me} mois. Nous pensons maintenant que cette recherche ne s'impose qu'à 7 mois, 8 mois, 8 mois 1/2 et à terme. En outre, elle est inutile chez les primipares, sauf en cas de transfusion ou d'hétéro-hémothérapie antérieures.

7° Chez les maris des femmes ayant présenté des accidents typiques, nous avons essayé de déterminer le génotype.

8° Les anticorps incomplets ou bloquants ont été recherchés toutes les fois que malgré l'absence d'agglutinines, l'on soupçonnait un cas possible d'iso-immunisation.

9° En outre, toutes les femmes qui avaient échappé à notre groupage subirent automatiquement cet examen à leur entrée dans le service.

10° Enfin, tous les nouveaux-nés qui présentèrent un ictère, si léger soit-il, furent minutieusement examinés et des examens complémentaires, tels que numération globulaire et formule sanguine, recherche de l'action du sérum de la mère sur les globules de l'enfant, furent aussitôt pratiqués.

Nous allons maintenant examiner les techniques de laboratoires qui ont été utilisées dans ces différentes recherches.

Auparavant, nous devons insister sur la nécessité de confier tous les examens que nous allons décrire à un personnel compétent et rompu à la pratique des manipulations qu'ils demandent et en particulier à la lecture des résultats. C'est, en effet, le temps capital de l'examen et un expérimentateur non entraîné risque de commettre de grossières erreurs, tant à la lecture macroscopique que microscopique.

DETERMINATION DES GROUPES Rh + et Rh —

Nous avons utilisé dans cette recherche deux sérums anti-Rh : un sérum anti-D et un autre sérum contenant un mélange de anti-D et de anti-C. Nous avons ainsi pu mettre en évidence le Rh standard, c'est-à-dire Rho ou encore D. Rappelons ici que D est responsable à lui seul de 96 % des accidents d'iso-immunisation.

Nous avons donc mis en contact 1 goutte de chacun de ces anti-sérums avec une dilution à 1 % des globules rouges du sang à grouper dans du sérum AB, ou dans du sérum de même groupe A.B.O. que le sang à tester. Nous avons laissé à l'étuve à 37° pendant 2 heures les solutions ainsi préparées, et nous avons fait toutes les lectures microscopiquement et macroscopiquement. En cas d'agglutination le sang est dit Rh +, s'il n'y a pas agglutination, il est dit Rh —.

De même nous aurions pu rechercher les sous-groupes plus rares C, E, etc., à condition de posséder les anti-sérums correspondants.

RECHERCHE DES AGGLUTININES ANTI-Rh

Cette recherche s'effectue en mettant en contact une goutte du sérum à examiner avec une suspension à 2 % de globules rouges Rh + de groupe O, et avec une autre suspension à 2 % de globules Rh ? de groupe O. Comme précédemment, la lecture s'effectue après 2 heures d'étuve à 37°. Le sérum contient des agglutinines si l'on constate une agglutination dans le tube où l'on avait mis le sérum à tester en présence de globules Rh —. Cette méthode est imparfaite, mais suffisante pour des examens systématiques. En effet, en cas d'iso-immunisation probable, il faut, outre les agglutinines, rechercher les anticorps bloquants ou incomplets (1).

RECHERCHE DES ANTICORPS BLOQUANTS OU INCOMPLETS

La méthode la plus sensible est le test à l'antiglobuline ou TEST de COMBS, MOURANT et RACE : après contact avec le sérum suspect, les globules rouges sont lavés et soumis à l'action d'un sérum de lapin antiglobuline

(1) Dans certains cas l'absence d'agglutinines anti-Rh dans le sérum ne prouve pas qu'il n'y a pas iso-immunisation, et, si l'interrogatoire a révélé des accidents plus ou moins typiques d'iso-immunisation, il y a lieu alors de rechercher des anticorps « bloquants » ou « incomplets ». Ces anticorps sont dits incomplets, car contrairement aux agglutinines anti-Rh ordinaires qui sont au minimum bivalentes, c'est-à-dire qui possèdent au moins deux groupes spécifiques complémentaires de l'antigène, ces anticorps n'en possèdent qu'un seul : ce sont des « glutinines » (Wiener). Ainsi n'ayant qu'un groupement spécifique se fixant avec un seul antigène, ils ne peuvent par ailleurs se fixer sur un autre antigène et provoquer l'agglutination réalisée par les anticorps bivalents ou agglutinines. Ils sont, d'autre part, dits « bloquants », car les globules rouges sensibilisés par de tels anticorps cessent d'être agglutinables par l'agglutinine anti-Rh bivalente.

humaine. Si les globules rouges ont fixé un anticorps (donc une globuline), il y a agglutination.

La méthode de WIENER-RACE utilise la propriété « bloquante » de l'anticorps que l'on veut mettre en évidence: les globules rouges sensibilisés par l'anticorps bloquant anti-Rh cessent d'être agglutinables par l'agglutinine anti-Rh. Cette méthode est peu sensible.

Enfin d'autres méthodes sont basées sur le fait que ces anticorps incomplets ne peuvent empêcher l'agglutination des globules rouges sensibilisés lorsqu'ils se trouvent en milieu sérique ou plasmatique pur ou additionné d'albumine (réaction de conglutination de WIENER, test de DIAMOND).

DOSAGE DES AGGLUTININES ANTI-Rh

Cet examen se pratique en mettant en contact des dilutions du sérum à doser avec une suspension globulaire d'un sang Rh +. Ces dilutions vont de 1/1 (dilution minima) à 1/2.048 (dilution maxima). La lecture se fait après 2 heures d'étuve à 37° et l'on regarde macroscopiquement et microscopiquement jusqu'à quelle dilution l'agglutination est visible. Le dénominateur de la fraction qui exprime la dilution lisible indique le titre de l'agglutinine. Ainsi 1/1 représente le plus faible titre d'une agglutinine, tandis que 1/2.048 représente le titre le plus fort.

DETERMINATION DE LA NATURE DES AGGLUTININES

Cet examen s'effectue en mettant en contact le sérum contenant les agglutinines avec des suspensions globulaires à 2 % de génotypes connus et différents les uns des autres. La lecture se fait après 2 heures d'étuve à 37°, et

les génotypes des suspensions globulaires agglutinées indiquent la nature de l'agglutinine présente dans le sérum.

DETERMINATION DU GENOTYPE D' UN INDIVIDU

La méthode employée est la même que pour déterminer le génotype des groupes MN, et consiste théoriquement à mettre en contact une suspension globulaire à 2 % du sang à étudier successivement avec les sérums anti-Rh : c'est-à-dire avec les sérums anti-D, anti-C, anti-E, et avec chacun des sérums anti-Rh correspondant aux alléomorphes de D, C, E, c'est-à-dire avec les sérums : anti-d, anti-c et anti-e. Lorsque la réaction est négative avec l'un des anti-sérums, elle est forcément positive avec l'autre ; l'on peut en déduire aussitôt le génotype. Par exemple, si nous avons une réaction positive avec le sérum anti-C et négative avec le sérum anti-e, nous en déduisons immédiatement que nous sommes en présence d'un génotype homozygote CC, alors que si la réaction était positive avec les deux anti-sérums, nous conclurions à un génotype hétérozygote.

Mais pratiquement, du fait de la rareté en France de certains anti-sérums comme anti-e et surtout anti-d (qui n'a été identifié qu'une seule fois à l'Etranger), les laboratoires doivent se contenter de 4 anti-sérums seulement qui sont, suivant les nomenclatures :

anti-D	anti-Rho
anti-C	anti-Rh'
anti-E	anti-Rh''
anti-c	anti-Hr'

Ainsi en faisant agir chacun de ces anti-sérums sur le sang à étudier, il n'est pas possible de déterminer son

génotype complet, mais seulement de retrouver les différentes combinaisons possibles et de déterminer la plus probable parce que la plus fréquente (comme nous l'aura montré le tableau III). Par exemple, supposons que le sang dont nous recherchons le génotype donne une réaction positive avec les sérums anti-D, anti-C et anti-c, et une réaction négative avec le sérum anti-E. Nous avons alors les 3 possibilités suivantes :

$$CDe/cDe = R_1Ro$$

$$CDe/cde = R_1r$$

$$Cde/cDe = R'R_o$$

Mais si nous consultons le tableau de fréquence des génotypes (tableau III), nous trouvons :

$$\text{Fréquence de } R_1Ro = 2,66 \%$$

$$\text{— } R_1r = 33,06 \%$$

$$\text{— } R'R_o = 0,05 \%$$

Le génotype R_1r sera donc considéré comme le plus probable, sans toutefois oublier totalement la possibilité d'un génotype R_1Ro ou $R'R_o$.

A défaut d'anti-sérum, l'étude des groupes Rh des ascendants et des descendants peut aussi permettre la détermination du génotype d'un individu.

CHAPITRE IV

RESULTATS

En 13 mois nous avons ainsi systématiquement procédé au groupage Rh d'un grand nombre des femmes qui se présentaient à la consultation prénatale, ou qui venaient accoucher à la Clinique BAUDELOCQUE.

Au total, nous avons effectué 2.242 recherches de groupe Rh et nous avons obtenu la répartition suivante :

365 Rh —	soit 16,28 %
1.877 Rh +	soit 83,72 %

Mais notre chiffre de 2.242 examens englobant ceux effectués chez les maris des femmes Rh — et chez les enfants des couples (Rh +/Rh —), nous estimons à 2.000 environ le nombre de femmes enceintes que nous avons été appelé à suivre au point de vue du facteur Rh.

Nous avons recherché, en outre, les agglutinines chez toutes les femmes Rh —. Or, nous n'avons rencontré des agglutinines dans le sérum de ces femmes Rh — que 10 fois seulement. Encore faut-il dire que si l'iso-immunisation est indiscutable dans 7 cas, elle n'est que peu probable dans 2 autres cas et totalement hors de cause dans le dernier.

Ainsi, d'après notre statistique, il faut envisager une fréquence d'accidents dus à l'iso-immunisation Rh de 3,5 pour 1.000.

Voici nos observations relatives à ces accidents :

OBSERVATION I

Madame R..., 33 ans, vient accoucher dans le service à l'occasion de sa 3^{me} gestation. Rien à signaler dans ses antécédents personnels et héréditaires. Pas d'auto-hémothérapie.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} gestation 1947, avortement de 2 mois 1/2 apparemment provoqué, mais sans manœuvres abortives. Curettage et transfusion.

2^{me} gestation 1948, avortement à 3 mois, non provoqué.

3^{me} gestation 1949, accouchement à 8 mois 1/2 d'un enfant mort-né, macéré de 3 semaines environ, du sexe masculin et pesant 3 kgs. Placenta : 600 grs.

Un groupage Rh est alors pratiqué et nous trouvons :

Groupe 0 ; Rh — ; nous recherchons alors des agglutinines et 11 jours après l'accouchement nous avons les titres suivants :

1/1 en solution saline.

1/32 en sérum humain.

Le mari n'a pu être groupé, mais nous soupçonnons fortement une iso-immunisation Rh chez cette femme et lui conseillons de revenir dans le service en cas de nouvelle grossesse.

Madame R... se remarie.

4^{me} gestation 1950, D.R. = 19/22, mars 1950.

Mari : groupe B ; Rh + ; Génotype (CcDee).

Le génotype, d'après le tableau des fréquences, semblait hétérozygote, mais pouvait être aussi celui d'un groupe rare homozygote (cf. chapitre III).

Evolution normale de la grossesse, si ce n'est quelques pertes sanguines le premier mois, et une augmentation du volume de l'utérus un peu plus rapide que normalement.

Une radiographie pratiquée au cours du 8^{me} mois ne nous montre rien de particulier.

Voici quels furent les titres des agglutinines au cours de cette 4^{me} gestation :

	<i>Solution saline</i>	<i>Sérum humain</i>
10-6- 50	1/1	1/32
21-6- 50	1/1	1/32
19-7- 50	1/1	1/32
26-8- 50	0	1/32
5-10-50	1/1	1/32
24-10-50	0	1/32
2-11-50	1/4	1/32
16-11-50	1/1	1/32
29-11-50	1/1	1/16

Devant le grand désir de la mère d'avoir un enfant vivant et dans l'incertitude où nous laissaient les possibilités d'interprétation du génotype, en tenant compte de l'augmentation anormale du volume de l'abdomen, une césarienne fut décidée et faite au tout début du 9^{me} mois.

Le 6-12-50 : Césarienne. Liquide teinté jaunâtre. Extraction d'un enfant du sexe féminin, criant après désobstruction et pesant 3 kgs 400. Placenta : 900 grs.

La teinte de l'enfant, jaune grisâtre est frappante dès la première minute.

Le foie est énorme et la rate fortement augmentée de volume.

Le diagnostic d'ictère grave est aussitôt posé et une exsanguino-transfusion est faite d'urgence.

La numération montre : 1.275.000 G.R. et 39.200 G.B.

La formule est la suivante :

Poly. neutro	26 %
Poly. éosino	1 %
Lymphocytes	44 %
Moyens monocytes	24 %
Myélocytes	5 %
Plasmocytes	3 %
ERYTHROBLASTES	124 %

L'exsanguino-transfusion est pratiquée 1 heure 1/2 après la naissance et 500 grs de sang 0 Rh — sont ainsi injectés tandis que l'on retire en même temps 530 grs de sang à l'enfant.

Les érythroblastes diminuent très rapidement et l'on n'en retrouve plus un seul 3 semaines plus tard.

L'anémie se répare immédiatement et la formule reste à 4 millions de G.R. pendant un mois environ, chute en dessous

de 3 millions puis remonte. Le 18-1-51 l'enfant a 3.670.000 G.R. et 8.800 G.B. Il quitte le service le 23-1-51 ayant repris et dépassé son poids de naissance.

Le 22-12-50 le titre des agglutinines maternelles est le suivant : 1/1 en solution saline et 1/128 en sérum humain.

En outre, on trouve des agglutinines dans le lait de Madame R...

Si les deux avortements de 1947 et 1948 ne semblent pas dus à l'iso-immunisation Rh, cette étiologie est certaine dans les accidents de 1949 et 1950. La transfusion de 1947 pouvant être considérée comme un facteur aggravant. Notons, en outre, que le taux des agglutinines ne peut faire préjuger en rien de l'atteinte fœtale ; ainsi dans l'observation de Madame R... les anticorps sont restés à un taux faible et constant, tandis que son enfant était fortement atteint.

OBSERVATION II

Madame G..., 26 ans, rentre dans le service au cours de sa 3^{me} gestation. Rien à signaler dans ses antécédents, tant héréditaires que personnels. B.W. négatif - pas de transfusion ni hétérohémothérapie.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} gestation 1945, accouchement à terme d'une fille vivante, pesant 3 kgs 090. B.P.

2^{me} gestation 1948, accouchement à 7 mois d'un fœtus mort et macéré depuis 2 mois environ.

Madame G... se remarie.

3^{me} gestation 1950, D.R. = 12/16-9.

Le 13-4-50 un groupage Rh systématique est fait :

Groupe : A ; Rh— avec présence d'agglutinines.

Peu de temps après montée laiteuse et le 8-5-50 les douleurs du travail surviennent et Madame G... rentre à la clinique Baudelocque le jour même.

Les battements du cœur sont absents et la mère ne sent plus remuer.

Expulsion à 7 mois environ d'un fœtus mort et macéré du sexe masculin et pesant 760 grs. Placenta : 480 grs.

Le titre des agglutinines est alors le suivant :

1/1 en solution saline et 1/16 en sérum humain.

Nous sommes ici en présence d'une iso-immunisation Rh qui a entraîné à la 2^{me} et à la 3^{me} grossesse l'accouchement d'un fœtus mort et macéré.

OBSERVATION III

Madame F... Interrogatoire pratiquement impossible, car étrangère.

1^{re} *gestation* 1946, avortement provoqué.

2^{me} *gestation* 1950, accouchement naturel à 7 mois 2/3 d'un enfant vivant de 2 kgs 500. Placenta : 500 grs.

Le groupage Rh est fait à l'accouchement.

Groupe 0 ; Rh — avec présence d'agglutinines.

Le groupe de l'enfant est identique à celui de la mère . groupe 0 ; Rh —.

La présence d'agglutinines peut s'expliquer ici de deux manières :

a) ou bien elles sont dues à une transfusion antérieure;

b) ou bien le mari (que nous n'avons pu joindre) était Rh + de génotype hétérozygote. Ainsi la première gestation aurait porté un fœtus Rh +, tandis que la seconde donnait naissance à un enfant Rh —.

OBSERVATION IV

Madame S..., 24 ans, suivie régulièrement dans le service au cours de sa 2^{me} grossesse. Rien à signaler dans ses antécédents. Pas de transfusion, pas d'hétéro-hémothérapie. B.W. négatif.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} *gestation* 1948, accouchement naturel à terme d'un

garçon vivant de 3 kgs 250. L'interrogatoire nous apprend que cet enfant a présenté à la naissance un ictère très foncé ayant duré 7 jours.

2^{me} gestation 1949-50, D.R. = 11/17-7-50.

Un examen Rh systématique montre : le 22-12-49.

Madame S... groupe A ; Rh — sans agglutinines.

Monsieur S... Rh +.

Nous recherchons alors régulièrement les agglutinines :

14-2-50 : Absence d'agglutinines.

3-3-50 : Absence d'agglutinines.

7-3-50 : Présence d'agglutinines.

29-3-50 : 1/1 en solution saline. 1/4 en sérum humain.

7-4-50 : 1/1 en solution saline. 1/8 en sérum humain.

Le 8-4-50, Césarienne : extraction d'un enfant vivant du sexe masculin, criant après 10 minutes de soins et pesant 3 kgs 080. Placenta : 500 grs. Les examens Rh sont aussitôt pratiqués.

Enfant S... Groupe A ; Rh +.

Test de combs direct : +.

Action du sérum maternel : +.

Devant ces constatations on pratique le jour même de la naissance une exsanguino-transfusion. On constate le lendemain un ictère et quelques signes nerveux qui vont rapidement rétrocéder. Un mois 1/2 après, l'enfant sort du service en parfaite santé.

Nous sommes ici en présence d'un cas d'iso-immunisation déjà sévère lors d'une 2^{me} grossesse, et dépisté par l'apparition des agglutinines au cours de cette 2^{me} gestation. Théoriquement, nous aurions pu nous attendre à une atteinte moins prononcée car, ainsi que nous l'avons dit, il s'agissait d'une 2^{me} grossesse, alors que de tels accidents surviennent généralement lors d'une 3^{me} ou même d'une 4^{me} gestation.

OBSERVATION V

Madame C..., 26 ans. Réactions sérologiques +++ en 1946 ayant entraîné un traitement poursuivi depuis. Actuellement, réactions sérologiques négatives. Transfusion en 1946. Pas d'héthro-hémothérapie.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} *gestation* 1946, accouchement à 7 mois par forceps, d'un prématuré de 2 kgs 400.

Madame C... se remarie.

2^{me} *gestation* 1947, accouchement au terme de 6 mois 1/2 d'un mort-né.

3^{me} *gestation* 1948, accouchement au terme de 8 mois 1/2 d'un enfant décédé 24 heures après.

4^{me} *gestation* 1949, accouchement au terme de 7 mois d'un mort-né.

5^{me} *gestation* 1950, expulsion au terme de 7 mois 1/2 d'un fœtus macéré (depuis 2 semaines) de 4 mois 1/2 environ et pesant 320 grs. Placenta : 410 grs.

On trouve alors : Rh — avec présence d'agglutinines.

6^{me} *gestation* 1951, Madame C., groupe A ; Rh — avec agglutinines.

Accouchement à terme d'un enfant vivant du sexe masculin et pesant 3 kgs 310. Placenta : 630 grs.

Enfant C..., groupe A ; Rh —.

Action du sérum maternel = —.

Nous sommes ici devant un cas complexe où certains voudraient discuter le rôle possible de la syphilis, cependant nous croyons fortement à une incompatibilité Rh aggravée peut-être par la transfusion de 1946, avec un père hétérozygote, ce qui expliquerait la possibilité d'un enfant viable (tel celui de la 6^{me} grossesse).

OBSERVATION VI

Madame F., 35 ans, rentre dans le service au cours de sa 4^{me} grossesse.

Rien à signaler dans ses antécédents. Pas de transfusion, pas d'hétérohémothérapie.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} *gestation* 1933, accouchement naturel à terme d'une fille vivante pesant 4 kgs 120.

Madame F... se remarie.

2^{me} *gestation* 1948, accouchement à terme d'un mort-né du sexe masculin pesant 4 kgs 200. Placenta : ?

Les battements du cœur n'étaient plus entendus depuis 15 jours.

3^{me} *gestation* 1949, accouchement de jumeaux au terme de 6 mois, après ponctions répétées pour hydramnios apparu au 5^{me} mois. Poids des enfants et du placenta : ?

4^{me} *gestation* 1949/50, D.R. = 12/6/49. Hémorragies légères en octobre et fin décembre, c'est pourquoi Madame F... rentre dans le service le 31-12-49. La H.U. est beaucoup plus petite que ne le voudrait l'âge de la grossesse.

Aussi, devant l'absence des battements du cœur et de mouvements actifs, on pose des laminaires, expulsion le 3-1-50 d'un fœtus macéré de 3 mois. B.W. négatif.

L'examen Rh systématique montre :

Madame F..., groupe 0 ; Rh -- avec présence d'agglutinines.

Monsieur F..., groupe B ; Rh +.

5^{me} *gestation* 1950, D.R. = 15/20-4-50. Génotype de Monsieur F... (Cc D ee).

Titre des agglutinines :

	<i>Solution saline</i>	<i>Sérum humain</i>
10-6-50	traces	1/2048
10-7-50	0	1/2048
	anticorps bloquants = 1/4	
29-7-50	0	1/2048
	anticorps bloquants = 1/4	
17-8-50	0	1/2048
	anticorps bloquants = 1/4	

Hémorragies légères le 31-7 et le 16-8.

Le 26-8 réaction biologique de la grossesse = Négative.

Echec d'une tentative de déclenchement du travail.

Avortement spontané de 4 mois le 8-9-50 (rétention depuis 2 mois environ). Curettage ramenant quelques débris placentaires.

D'après le tableau de fréquence des génotypes, Monsieur F... a de fortes chances pour être hétérozygote et nous pouvons espérer des enfants indemnes, c'est-à-dire Rh⁻, dans sa descendance. Malheureusement, dans le cas contraire, peu probable, mais cependant possible, sa descendance semble irrémédiablement compromise ; en effet, nous avons décelé dans le sérum de Madame F... la présence d'anticorps bloquants ou incomplets qui ont été recherchés ici en l'absence d'agglutinines en solution saline, alors qu'elles se trouvaient à un taux très élevé en sérum humain. Ce sont ces anticorps particuliers qui empêcheraient M. et Mme F... d'avoir des enfants vivants, même atteints.

Cette observation, en effet, semble confirmer l'idée de DIAMOND qui pense que l'anticorps incomplet est un indice de l'hypérimmunité de la mère et qu'il endommage les globules rouges de l'enfant plus gravement que ne le fait l'agglutinine.

C'est dans de tels cas que l'on peut être amené à conseiller soit la limitation volontaire de la famille, soit la stérilisation de la femme. Dans le cas où ce ménage voudrait à tout prix un enfant, il faudrait envisager, compte tenu de tous les problèmes que pose un tel acte, une insémination artificielle avec le sperme d'un donneur Rh[—].

OBSERVATION VII

Madame B..., 32 ans, est vue pour la première fois après sa troisième grossesse. Rien à signaler dans ses antécédents. Pas d'hétérohémothérapie. B.W. négatif.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} *gestation* 1941, accouchement naturel à terme d'une fille bien portante, pesant 3 kgs 050. Placenta : 490 grs. Hémorragie suivie de transfusion.

2^{me} *gestation* 1946, accouchement au terme de 7 mois 1/2 d'un garçon vivant, pesant 2 kgs 530. Placenta : 540 grs.

Ictère le 2^{me} jour persistant 8 jours environ.

On note un gros foie, la rate n'est pas perçue.

3^{me} *gestation* 1949, accouchement à terme d'une fille vivante, pesant 3 kgs 230. Ictère très prononcé le lendemain et mort 48 heures après la naissance.

Un examen Rh pratiqué 3 mois après montre :

Madame B..., groupe 0 ; Rh — avec présence d'agglutinines.

Monsieur B..., groupe A ; Rh + ; Génotype (Cc D ee).

4^{me} *gestation* 1950/1951, D.R. = 9-5-50.

Le titre des agglutinines a été le suivant pendant la grossesse :

17-8- 50	traces	1/4
5-10-50	1/1	1/4
2-11-50	1/1	1/4
24-1- 51	0	1/4
4-1- 51	0	1/4

Une césarienne était envisagée à la fin du 8^{me} mois, mais l'accouchement spontané se produisit au terme de 8 mois : enfant prématuré de 3 kgs 300 et criant après désobstruction. Hypertrophie notable du foie et de la rate. Cordon de couleur jaune. Placenta : 700 grs. Enfant B..., groupe A ; Rh +.

Une exsanguino-transfusion est pratiquée quelques heures après la naissance, mais l'enfant succombe après injection de 150 cc. de sang compatible Rh —.

Cette observation est l'observation *type* des accidents de l'iso-immunisation maternelle ; le premier enfant est indemne ; le second est atteint assez légèrement ; le troisième est atteint gravement et meurt en l'absence de traitement. Le quatrième enfin fait un accident très grave, et ici même un traitement d'urgence n'a pu le sauver.

Le génotype de Mr. B... ayant les plus fortes chances pour être hétérozygote, d'après le tableau des fréquences (cf. l'exemple du chapitre III), nous pouvons espérer la possibilité d'un enfant indemne. Si le génotype de Mr. B... est celui d'un groupe rare homozygote, tous les enfants

seront atteints et de plus en plus gravement. Notons, en outre, la transfusion consécutive à la 1^{re} grossesse qui a pu déterminer la précocité d'apparition des accidents.

OBSERVATION VIII

Madame M..., 30 ans, est vue pour la première fois, 1 mois après sa 6^{me} grossesse.

Rien à signaler dans ses antécédents.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} *gestation* 1938, accouchement normal à terme d'un garçon vivant de 3 kgs 500.

2^{me} *gestation* 1942, accouchement normal à terme d'un garçon vivant de 3 kgs 500.

Madame M... se remarie.

3^{me} *gestation* 1944, accouchement normal à terme d'une fille vivante de 3 kgs.

4^{me} *gestation* 1944, avortement de 2 mois ; curettage.

5^{me} *gestation* 1949, accouchement normal à terme d'un enfant vivant de 2 kgs 500.

6^{me} *gestation* 1949/50, D.R. = 8-11-49. Hémorragie fin décembre.

Le 3-6-50 : accouchement naturel au terme de 6 mois 1/3 d'un prématuré pesant 1 kg 130. Placenta : ?

La mère a remarqué la teinte « bistrée » de l'enfant à la naissance qui présente le lendemain un ictère intense persistant 8 jours.

L'enfant est alimenté au lait maternel, et devant son état de dénutrition on lui fait du sérum et même du sang maternel !!!

A son arrivée dans le service, il présente une atrepsie évidente, la peau garde le pli et la pâleur est extrême.

Les examens Rh pratiqués alors montrent :

Madame M..., groupe A ; Rh — avec présence d'agglutinines.

Enfant M..., groupe 0 ; Rh +.

Action du sérum de Madame M... = +.

Deux petites transfusions de 25 grs à 15 jours d'intervalle font passer la numération des hématies de 1.700.000 (à l'arrivée) à 2.700.000 trois semaines après. L'amélioration s'accroît et le 31-8-50 l'enfant pèse 2 kgs 830.

N'ayant vu l'enfant qu'un mois après sa naissance, il nous est difficile de trancher entre une anémie aiguë ou une anémie tardive, mais nous sommes fortement orienté vers ce dernier diagnostic du fait de la grande résistance de ce petit prématuré et pensons que cette anémie s'est aggravée du fait de l'allaitement maternel et de l'hétéro-hémothérapie pratiquée avec le sang de Madame M... De toute façon cette anémie était certainement due à l'iso-immunisation de la mère et nous soulignons encore la nécessité dans ces cas de faire bouillir le lait maternel afin de détruire les anticorps qu'il peut renfermer.

OBSERVATION IX

Madame D..., 24 ans, consulte pour sa 2^{me} grossesse. Un examen Rh systématique découvre des agglutinines. Rien à signaler dans les antécédents. Pas d'hétérohémothérapie.

Antécédents obstétricaux :

1^{re} *gestation* 1949, accouchement au terme de 7 mois 1/2 de jumeaux mort-nés et macérés du sexe masculin et pesant respectivement 640 et 570 grs. Transfusions après l'accouchement.

2^{me} *gestation* 1949/50, D.R. = 14/29-10-49. Rh — avec agglutinines. Groupe A.

Titre des agglutinines :

	<i>Solution saline</i>	<i>Sérum humain</i>
2-6-50	0	1/4
31-1-50	Présence d'agglutinines	
25-3-50	Réaction douteuse	
	<i>Solution saline</i>	<i>Sérum humain</i>
24-6-50	0	1/4
7-7-50	0	1/4
19-7-50	0	0

Monsieur D..., Groupe A ; Rh —.

Génotype : (ccddee).

Accouchement normal à terme d'une fille vivante pesant 3 kgs 770. Placenta : 850 grs.

Enfant D..., groupe 0 ; Rh —.

Nous avons donné cette observation pour montrer que l'on peut mettre en évidence des agglutinines dans le sérum maternel en dehors de toute iso-immunisation de la mère par le fœtus ; les anticorps sont ici le fait de la transfusion de 1949, et n'entraînent aucune conséquence fâcheuse sur les enfants de ce couple Rh négatif qui, de ce fait, seront tous Rh —.

CONCLUSIONS

Le groupage Rh systématique des femmes enceintes serait souhaitable dans toute maternité, en effet :

I. — L'incompatibilité Rh est responsable de divers accidents d'iso-immunisation chez le fœtus ou chez le nouveau-né. Les plus typiques sont l'anasarque fœto-placentaire, l'ictère grave, l'anémie érythroblastique et l'anémie hémolytique.

II. — La fréquence de ces accidents est de 3,5 pour 1.000, chiffre obtenu après observation de 2.000 femmes enceintes.

III. — La connaissance du Groupe Rh a une grande importance prophylactique :

A) Une transfusion de sang de groupe Rh incompatible peut entraîner des accidents transfusionnels parfois mortels chez une femme déjà immunisée soit par une grossesse, soit par une série d'hétérohémothérapie, soit par une précédente transfusion.

B) Une transfusion de sang de groupe Rh incompatible peut être chez une nullipare le point de départ d'une immunisation grave au facteur Rh et priver cette femme de son premier enfant.

IV. — Dans le domaine de l'iso-immunisation, la prophylaxie doit primer, car parmi tous les traitements l'exsanguino-transfusion est seule efficace, et encore ne s'adresse-t-elle qu'à des enfants vivants à la naissance.

V. — En pratique courante, l'on peut à la rigueur se contenter d'une simple classification des futures mères en Rh + et Rh -, réservant les recherches d'agglutinines aux cas où l'anamnèse oriente plus précisément vers une iso-immunisation. De même le génotype du mari ne sera recherché que dans les cas où, après une série d'accidents typiques, l'on voudra connaître la possibilité ou l'impossibilité d'un enfant non atteint.

Ainsi les frais occasionnés par la recherche du facteur Rh seront réduits au minimum et une laborantine entraînée dans chaque maternité suffira pour effectuer le groupage Rh en même temps que la détermination du groupe sanguin A.B.O. Les recherches d'agglutinines et de génotypes seront adressées à un laboratoire spécialisé qui pourra en outre étudier les cas complexes. Ceux-ci sont encore relativement nombreux et de nouveaux antigènes restent certainement à découvrir, qui viendront encore enrichir ce chapitre si passionnant des groupes sanguins que représente le système Rh.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LEVY-SOLAL.

Vu :

LE DOYEN,
Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- C. AMBRE. — Polyéthalie fœtale et facteur Rh. (Une observation suivie pendant 6 grossesses consécutives). (*Sté de Gynécologie et d'Obstétrique de Lyon*, Sce du 3 février 1947.)
- M. ANDREJEVIC, O. GRUJIC. — Un facteur d'affections post-natales du domaine du Rhesus. (*Srpski Arkiv.*, 47, 1, janvier 1949, p. 72-77.)
- A. ASSUS. — Anasarque fœto-placentaire avec érythroblastose faible taux des agglutinines anti-Rh. (*Sté de Gynécologie et d'Obstétrique d'Alger*, Sce du 16 mars 1946.)
- A. ASSUS. — Un cas de mort périnatale par agglutinine froide. (*Sté de Gynécologie et d'Obstétrique d'Alger*, Sce du 15 février 1947.)
- A. ASSUS. — A propos du facteur Rh ; passage des antigènes fœtaux dans la circulation maternelle. (*Sté de Gynécologie et d'Obstétrique d'Alger*, Sce du 19 février 1948.)
- M.-O. BELSON. — Le facteur Rh en obstétrique. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St-Louis, 52, n° 1, juillet 1946, p. 106-109.)
- BESSIS. — LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAUNE. Masson, 1947.
- M. BESSIS, Mme T. BOREAU. — Rôle de l'iso-immunisation dans les accidents de la gestation. (*Comm. au XII^e Congrès des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française*, Paris, 3-4-5 octobre 1946.)

- B. BIRGER. — La signification du génotype Rh dans l'érythroblastose fœtale. (*Acta Pædiatrica*, 38, 1, 1949, p. 50-58.)
- L. BLANCHARD. — Echanges fœto-maternel d'ordre immunologique (Erythroblastose de l'enfant nouveau-né et facteur Rhesus, ictère grave du Muleton nouveau-né). (*Encyclopédie Vétérinaire Périodique*, fasc. 7-8, 1947, p. 213-217.)
- K.-E. BOORMAN, D. DALEY, B.-E. DODD. — Du rapport entre les résultats des épreuves A.B.O. et Rh et l'état clinique de 2.000 mères et enfants. (*Journal of Obstetrics, and Gynecology of the British Empire*, 54, 3, juin 1947, pp. 281-299.)
- B. BROMAN. — Iso-immunisation dans la gravidité. (*Nordisk Medicin*, 37, 3, 16 janvier 1948, p. 103-105.)
- BUHOT. — Traitement de la Maladie hémolytique du nouveau-né. (Thèse 1949, Paris.)
- J. BUSSIÈRE. — Le facteur Rh en obstétrique. (*Le Concours Médical*, n° 26, 1^{er} juillet 1950, p. 2136.)
- J. BUSSIÈRE. — Le facteur Rh en obstétrique. (Thèse de Paris, 1949.)
- D.-F. CAPPELL. — Signification du facteur Rh en médecine et obstétrique. (*Glasgow Medical Journal Glasgow*, 142, n° 5, nov. 1944, p. 125-155.)
- CARRIÈRE, J. RUFFIÉ. — Résultats d'un an de dépistage de l'iso-immunisation due au facteur Rh chez la femme enceinte. (*Toulouse Médical*, n° 10, novembre 1950, p. 594-602.)
- B.-B. CARTER. — Sensibilisation maternelle Rh avec enfant cliniquement normal. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54, 5, novembre 1947, p. 879-882.)

- P. CAZAL, R. GRAAFLAND. — Organisation d'un service régional de dépistage des iso-immunisations maternelles. Utilité de l'examen Rh prénatal. Premiers résultats. Importance sociale de l'iso-immunisation. (*Presse Médicale*, n° 31, 17 mai 1950, p. 561-562.)
- J. CHAPTAL, D. BRUNEL, J.-E. PIÉTRI. — Sur les affections des nourrissons nés de grossesses hétéro-spécifiques. Le problème pathogénique : Accidents graves constatés chez l'enfant, en l'absence d'iso-agglutinines chez la mère. (*Sté de Péd. de Montp. et du Lang. Médit.*, Sce du 12 décembre 1948.)
- J. CHAPTAL, P. CAZAL, D. BRUNEL, P. DAUDE, J.-E. PIÉTRI, J. CARABALONA. — Sur les affections des nourrissons nés de grossesses hétéro-spécifiques. Le traitement par exsanguino-transfusion. (*Sté de Péd. de Montp. et du Lang. Médit.*, Sce du 12 décembre 1948.)
- P. COREN, S.-J. SCADRON. — L'effet sur la progéniture de l'immunisation active de la mère. (*The Journal of Pediatrics*, 29, n, novembre 1946, p. 609-619.)
- L. CHRISTIAENS, P. MICHAUX, M. GOUDEMAND. — Sur 21 familles avec grossesses hétéro-spécifiques. (*Société de Médecine du Nord*, Sce du 27 fév. 1948.)
- J. T. COLE. — Application pratique de nos connaissances sur le facteur Rhésus. (*Am. Jl of Obst. and Gyn.*, vol. 53, février 1947, p. 181.)
- E. A. CONTI, J. W. GLENN. — Maladie hémolytique associée au facteur Rh dans les grossesses gemellaires. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 52, n° 3, sept. 1946, p. 446-450.)
- DARROW R. R., CHAPIN J. — Pathogénie de l'iso-sensibilisation passive au facteur Rh chez le nouveau-né (Erythroblastose fœtale). (*American Journal of Diseases of Children*, 73, 3, mars 1947, p. 257-278.)
- R. DAVIES. — Anémie persistante chez un enfant nourri au sein et atteint d'érythroblastose fœtale. (*British Medical Journal*, 4490, 25 janvier 1947, p. 138.)

- J. DELAY, A. SOULARAC, P. DESCLAUX. — Incompatibilités sanguines materno-fœtales (rhésus et groupes sanguins) et troubles du développement psychomoteur. (*R.R. de la Sté de Biologie et de ses Fil.*, N° 21, 22 nov. 1948, See du 27 nov. 1938, p. 1406-1407.)
- M. DESCAMPS, NOUNCKELE. — Un cas d'iso-immunisation maternelle avec érythroblastose fœtale. Traitement par exsanguino-transfusion après césarienne avant terme. (*Sté roy. belge de Gynéc. et d'Obstétrique*, See du 2 avril 1949.)
- P. DE SOMER, M. RENAER, J. VANDENBROUCKE. — Le passage des anticorps anti-Rh de la mère au fœtus. (*Société Belge de Biologie*, See du 29 sept. 1945.)
- M. V. DE TORREGROSA. — Fréquence de l'iso-immunisation parmi les femmes enceintes. Rh Négatives, à Porto-Rico. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54, 1, juillet 1947, p. 27-30.)
- W. L. DONOHUE, J. A. FREMES. — Iso-immunisation maternelle sans signes cliniques d'érythroblastose fœtale chez le nouveau-né. (*The J. of Labor. and Clin. Med.*, 33, 256, mai 1948.)
- G. EAST, C. MAIR. — Immunisation intensive d'une femme Rh négative déjà sensibilisée : Naissance d'un enfant peu touché par la maladie. (*The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 31, 7 juillet 1949, p. 983-992.)
- FEISSLY, M. JOEL. — Le facteur Rhésus. Dangers des transfusions chez les femmes enceintes. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, N° 15, 12 avril 1947.)
- Tiziano FORMAGGIO. — Rappel « Anamnétique » et réactivation des anticorps Rh. (*Le Sang*, t. 19, N° 3, p. 154-157.)
- Pr. FRANCESCHETTI. — Le rôle de la génétique dans les groupes Rhésus (Mise au point de la nomenclature actuelle). (*Praxis*, 36, 18, 1^{er} mai 1947, p. 303-305.)

- II. FULCONIS. — A propos du facteur Rh. (*Sté de Gynécologie et d'Obstét. d'Alger*, Sce du 24 déc. 1949.)
- L. GIOANNI. — Le facteur Rh et l'iso-immunisation maternelle ; le point de vue de l'accoucheur. (*Sté de Gynécol. et d'Obstétr. de Strasbourg*, Sce du 8 janvier 1949.)
- A. GRANJON. — Anasarque fœto-placentaire chez une primipare Rh. (*Sté de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris*, Sce du 1^{er} mars 1948.)
- L. GRÉGOIRE. — Relation d'un cas d'œdème fœtoplacentaire Rh. Accidents transfusionnels par incompatibilité Rh. (*Bruzelles Médical*, N° 1, 10 avril 1949, p. 779-782.)
- P. GUILHEM, A. PONTONNIER, A. RUFFIE. — A propos du facteur Rhésus ; enfant indemne malgré la présence d'agglutinines irrégulières chez la mère. (*Sté de Gynécol. et d'Obstétr. de Toulouse*, Sce du 14 déc. 1949.)
- J. GUREVITCH, Z. POLISHUK, D. HERMONI. — Intolérance au facteur Rh et grossesse hétéro-spécifique. (*American Journal of Clinical Pathology*, 16, N° 9, sept. 1946, p. 574-578.)
- A. GYONGYOSSY. — Connaissance sur la structure de l'antigène du facteur Rh et sur la nature des corps immunisants Rh. Nouvelle expérimentation sur les agglutinines Rh après l'accouchement. (*Praxis*, 38, 51, 22 déc. 1949, p. 1113-1116.)
- C. V. HARRISON. — Valeur du test Rhésus en obstétrique. (*The Journal of Obstetrics and Gynæcol. of the British Empire Manches Ter.*, vol. 52, N° 1, février 1945, p. 36-42.)
- C. B. HESS. — Le facteur Rh dans la grossesse. (*The American Journal of the Medical Sciences Philadelphie*, vol. 209, N° 6, juin 1945, p. 804-813.)

- D. HICKLEY, E. DE VALERA. — Variations de l'anticorps Rh pendant la grossesse. (*British Medical Journal*, 15 mars 1947, N° 4497.)
- L. HIRSZBELD, S. KRZYSZTOPORSKI. — Essais de traitement anti-allergique des avortements. (*Polski Tygodynik Lekarski*, 4, 48, 28 nov. 1949, p. 1438-1441.)
- J. P. HOET, J. VANDENEROUCKE, P. DE SOMER. — Le facteur Rh, sa signification pathologique et la grossesse hétérospécifique. (*Monatschrift. für Gebur Stihlfe und Gynaekologie* (Bâle), 120, N° 4, oct. 1945, p. 184-199.)
- P. B. HOFFMAN et D. E. EDWARDS. — Rapport préliminaire d'un nouveau concept dans le traitement des femmes Rh négatives enceintes. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, p. 207-209.)
- P. O. HOUBINONT, M. MILLET. — Remarques sur les accidents d'iso-immunisation des gestantes. Optimum thermique des agglutinines en cause. (*Comm. au XII^e Congr. des Gynécologues et Obstétriciens de langue française*, Paris, 3-4-5 oct. 1946.)
- J. HOWARD, S. P. LUCIA, M. L. HUNT, B. C. Mc. IVOR. — Signification clinique des anticorps Rh (agglutinines et anticorps de défense Rh) dans le sérum des mères Rh négatives, étude de 179 cas. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53, 4, avril 1947, p. 569-598.)
- M. HUBINONT. — Les méthodes du diagnostic de l'iso-immunisation maternelle en particulier le test de Coombs. (*Sté belge de Gynéc. et d'Obstétr.*, Sec. du 8 novembre 1947.)
- B. HUNT. — Le facteur Rh en relation avec la transfusion sanguine ; son importance en obstétrique. (*Medical Clinics of North America*, 31, 4 juillet 1947, p. 799-803.)

- C. H. INGRAM. — Quelques observations sur le facteur Rh pendant la grossesse. (*Amier. Journ. of Obst. and Gyn.*, vol. 51, sept. 1946, N° 3.)
- JAHIER, ZERNATI. — Malformations digestives et facteur Rh. (*Sté de Gynéc. et d'Obstétr. d'Alger*, Sec du 19 fév. 1949.)
- O. KAESER. — Des motifs des morts intra-utérines après la 28^{me} semaine de grossesse et avant le début de l'accouchement avec considération spéciale du facteur Rhésus. (*PRAXIS*, 37, 44, 4 nov. 1948.)
- D. H. KARIHER, D. H. MILLER. — A propos de deux cas de sensibilité maternelle au facteur Rh sans manifestation d'ictère hémolytique chez le nouveau-né. (*American Journal of the Medical Sciences*, 1212, N° 3, sept. 1946, p. 327-330.)
- KELLER, WAITZ, FOURCADE, GRIMAULT. — Immubisation anti-rhésus précoce au cours de la grossesse. Considérations pathogéniques. (*Sté de Méd. de Strasbourg*, Sces des 31 janv. et 28 fév. 1948.)
- E. KENDIG, R. WALTER. — Une conception erronée sur le facteur Rh et l'interruption de la grossesse. (*American Journ. of Diseases of Children*, 76, 6, décembre 1949, p. 689-694.)
- J. S. KEYSER, I. SLOVIN. — Rh factors in obstetrics. (*Delaware State M.J.*, 14, 196-198, sept. 1942.)
- E. L. KING, J. W. DAVENPORT. — Quelques aspects cliniques du facteur Rh en obstétrique. (*The American Journal of Obstetrics, and Gynecology*, 42, 6, déc. 1946.)
- M. LACOMME, Th. BOREAU, D. MAYACOS. — Trente observations d'incomptabilité Rh. Dédutions cliniques et thérapeutiques. Organisation du traitement. (*Gynecologie et Obstétrique*, t. 47, N° 3, 1948, p. 313-324.)
- M. LACOMME. — Le diagnostic des incompatibilités Rh. (*La Médecine*, N° 10, octobre 1949, p. 3-8.)

- LACOMME, Th. BOREAU, D. MAYACOS. — Les problèmes obstétricaux posés par les incompatibilités Rh+Rh- . (*La Sem. des Hôpitaux de Paris*, N° 71, 26 septembre 1949, p. 2901-2908.)
- A. LAFFONT, A. ASSUS. — Consanguinité et maladies par iso-immunisation Rh. (*Sté de Gynéc. et d'Obst. d'Alger*, Sec du 17 fév. 1949.)
- LÉVY-SOLAL, GRASSET. — A propos du rôle de l'incompatibilité Rh dans l'interruption de la gestation (Discuss. de la 2^{me} quest. *Comm. au XII^{me} Congr. des Gynéc. et Obstétriciens de Langue Française*, Paris, 3-4-5 oct. 1946.)
- MAGNIN. — Anasarque fœto-placentaire sans érythroblastose mère Rh+. (*Sté de Gynéc. et d'Obstétr. de Lyon*, Sec du 4 juil. 1949.)
- MAHON, MOULINIER. — Sur un cas d'incompatibilité fœto-maternelle du type Rhésus. (*Sté de Gynéc. et d'Obstétr. de Bordeaux*, Sec du 18 février 1948.)
- MAHON, J. MOULINIER. — Maladie hémolytique familiale du nouveau-né. Naissance d'un enfant normal malgré l'incompatibilité du type Rhésus. (*Sté de Gynéc. et d'Obstétr. de Bordeaux*, Sec du 16 juin 1948.)
- J.-P. MAUBARET. — La jaunisse des Muletons. Etiologie, trait. (*Thèse Vétérinaire*, Paris, 1932.)
- H. W. MAYES. — Le facteur Rh en obstétrique. 572 observations d'enfants de la mère Rh négatives et desquels 232 eurent des transfusions de sang maternel. (*Surgery Gynecology and Obstetrics*, 85, 1, oct. 1947, p. 432-445.)
- M. MONROZIES, F. MIMART. — Sur un cas de mégaplasenta syphilis ou iso-immunisation Rh. (*Sté de Gynéc. et d'Obstétr. de Toulouse*, Sec du 1^{er} fév. 1950.)
- J. MOULLEC. — TECHNIQUE DE DETERMINATION DES GROUPES SANGUINS APPLIQUES A LA TRANSFUSION. Masson, 1949.

- J. MOULLEC. - - Les groupes sanguins. (*P.M.*, supplément du N° 50, 3 août 1949.)
- R. H. O'HANLOW, F. S. STEWART. — Ictère maternel en rapport avec une maladie hémolytique due à une sensibilisation Rh. (*Irish Journal of Medical Science*, 6, 268, avril 1948, p. 179-180.)
- PALLIEZ, CHRISTIAENS, MICHAUX. - - Grossesses hétéro-spécifiques avec conséquences pathologiques multiples. (*Archives Françaises de Pédiatrie*, N° 5, 1947, p. 458-460.)
- P. PEAU. — Du pronostic de la prophylaxie et de la thérapie des érythroblastoses fœtales conditionnées par le Rh. (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 74, 13, 1^{er} avril 1949, p. 389-392.)
- L. S. PENROSE. — Sur l'apparition familiale d'incompatibilité maternelle et fœtale. (*Annals of Eugenics*, Londres, 13, 2^{me} partie, août 1946, p. 141-143.)
- N. W. PHILPOTT, J. P. A. LATOUR, G. J. E. VAN DORSSER. — Revue de cas d'iso-immunisation Rh durant les cinq dernières années à la Maternité-Hôpital « Royal-Victoria » de Montréal. (*The American Journal of Gynecology and Obstetrics*, 42, 6, déc. 1946, p. 926-937.)
- PONTONNIER, CAHUZAC, CARRIÈRE, RUFFIE. — Grossesse avec incompatibilité liée au facteur Rh. césarienne, transfusion. (*Sté de Gynéc. et d'Obstétr. de Toulouse*, Sce du 16 mars 1949.)
- T. PRIMROSE, G. J. E. VAN DORSSER, N. W. PHILPOTT. — Méthode graphique de pronostic au sujet des enfants dans le service des soins prénataux des femmes enceintes Rh iso-immunisées. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54, 4, oct. 1947, p. 662-667.)

- REVUE D'HÉMATOLOGIE. Année 1946, p. 9, 70, 79, 95, 103, 167, 239, 266, 300, 333, 399, 472.
- Année 1947, p. 36, 111, 177, 246, 464, 608.
- Année 1948, p. 92, 108, 112, 276, 287, 418.
- Année 1949, p. 3, 11, 160, 260.
- RIVIÈRE, MOULINIER, SOUMIREU, SERRES, CLAVERIE. Incompatibilité Rhésus et syphilis. (*Sté de Gynécologie et d'Obstétrique de Bordeaux*, Sec du 15 juin 1949.)
- M. ROCHAT. Le facteur Rh en obstétrique. (*Sté Vaudoise de Méd.*, Sec du 26 février 1948, in *Revue Médicale de la Suisse Romande*, N° 9, 25 septembre 1948, p. 596.)
- M. S. SACKS, W. J. KOHNS, E. F. JALN. — Etudes de l'iso-immunisation Rh pendant la grossesse : observation d'une série de 96 femmes sensibilisées. (*American Journal of Obstetrics, and Gynecology*, 54, 3 sept. 1947, p. 400-414.)
- A. SADOWSKY, A. BRZEZINSKI, Z. POLISHUR. — Le facteur Rh en obstétrique. (*Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*, 44, 3 juin 1947, p. 340-344.)
- V. I. SAPOJNIKOVA, M. A. OUMNOVA. — Dangers de la transfusion sanguine pendant l'accouchement par incompatibilité du facteur Rh. (*Akoucherstvo I Gynecologia*, A, mai-juin 1948, p. 11-17.)
- P. SARBU. — L'importance du facteur Rh en obstétrique. (*Medicina Romana*, Bucarest, 1, 7, 1^{er} nov. 1946, p. 105-107.)
- M. SCHACHTER. Les troubles neuro-psychiques consécutifs aux ictères graves familiaux (type pfanmensiel) et Pictère « nucléaire » de Orth-Schmorl. (*Strasbourg Médical*, N° 8, 15 mars 1948, p. 90-92.)
- A. W. SCHWENZER. Erythroblastosenprophylaxie unter besondere Beruecksichtigung der Desensibilisierung.

- T. H. SELDON, HUNT. — Le facteur Rh en obstétrique. (*Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, 26, 4, juillet-août 1947, p. 169-72.)
- L. H. SNYDER. — Studies in human inheritance. A gene frequency analysis of maternal-fœtal incompatibility. (*J. of Immunol.*, 56, 281, 1947.)
- R. SOLAL. — L'intérêt clinique du facteur Rh. (*Société Médicale du Département d'Oran*, Sce du 15 mars 1947, in *L'Algérie Médicale*, N° 5, mai 1947, p. 451.) p. 451.)
- L. M. TOCANTINS. — Le facteur Rh en obstétrique et gynécologie. (*The Medical Clinics of North America*, 32, 6, novembre 1948, p. 1635-1647.)
- R. TURPIN, H. DUCHÊNE. — Les séquelles neuro-psychiatriques de l'incompatibilité sanguine fœto-maternelle. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, N° 60, 14 août 1949, p. 2550-2553.)
- L. J. UNGER. — Studies on preventive and curative treatment for Rh sensibilization. (*Amer. J. of Obst. and Gyn.*, déc. 1949, vol. 58, p. 1186.)
- L.-A.-M. VAN DER SPEK, L. DE KROMME. — Colloque international relatif aux groupes sanguins (Amsterdam, 4-10 sept. 1949). La perméabilité diaplacentaire aux anticorps Rh et la maladie hémolytique. (*Revue d'Hématologie*, N°s 3-4, 1950, p. 476-481.)
- K. O. WERNER. — La maladie hémolytique des nouveau-nés et la signification des facteurs Rhésus. (*Annales Pædiatrici*, 169, 1, juillet 1947, p. 1-65.)
- H. J. WESPI. — Transfusion mortelle d'une accouchée avec hydropisie fœtale et placentaire ; un exemple de la signification clinique du facteur Rhésus. (*Gynaecologia*, Bâle, 121, N°s 1-2, janvier-février 1946, p. 47-57.)
- A.-S. WIENER, R.-B. BERLIN. — Perméabilité du placenta humain aux iso-anticorps. (*Revue d'Hématologie*, N° 3, 1947, p. 260, 265.)

J. WOLFF. — Le facteur Rhésus dans les affections hémolytiques fœtales. Contribution à leur étude pathogénique. (*Archiv. für Kinderheilkunde*, 135, 1, 1948, p. 28-44.)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
<i>Chapitre premier. — Le facteur Rr dans le cadre des- groupes sanguins</i>	13
Système A.B.O.	14
Génétique des groupes A.B.O.	16
Systèmes MN et P	17
Le système des groupes Rh	18
Sous-groupes	18
Hérédité du facteur Rho	21
Transmission de Rh' et Rh''	22
<i>Chapitre II. — Intérêt de la recherche du facteur Rh.</i>	
L'iso-immunisation Rh en obstétrique	27
Mécanisme de l'iso-immunisation Rh en obstétrique ..	28
Conditions d'apparition de l'iso-immunisation	30
Les accidents dus à l'iso-immunisation de la mère	31
A. Enfants bien portants	33
B. Anémie hémolytique	33
C. Anémie érythroblastique	34
D. Ictère grave	35
E. Morts-nés	35
F. Fausses-couches	36
G. Ictère nucléaire	36

<i>Chapitre III. — Organisation pratique de la recherche du facteur Rh. — Examens de laboratoire</i>	39
Détermination des groupes Rh + et Rh -	41
Recherche des agglutinines anti-Rh	42
Recherche des anticorps bloquants ou incomplets	42
Dosage des agglutinines anti-Rr	43
Détermination de la nature des agglutinines	43
Détermination du génotype d'un individu	44
<i>Chapitre IV. — Résultats. — Observations</i>	47
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63